

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N° 262

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Yves LE MINOUX

Né le 3 janvier 1915, à Kerbois (Côtes-du-Nord).

Présentée et soutenue publiquement le -9 JUIL 1942 19

QUELQUES CAS DE PELLAGRE
EN BRETAGNE

Président: M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1942

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat: **LE MINOUX.**

Prénom : **Yves.**

Date de la soutenance: _____

Numéro d'ordre: _____

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

LE MINOUX (Yves). — Quelques cas de pellagre en Bretagne. — *Paris, Imp R. Foulon, 1942, in-8°, 63 p.*

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°)

LE MINOUX (Yves) — Quelques cas de pellagre en Bretagne. — *Paris, Imp R. Foulon, 1942, in-8°, 63 p.*

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°)

LE MINOUX (Yves). — Quelques cas de pellagre en Bretagne. — *Paris, Imp R. Foulon, 1942, in-8°, 63 p.*

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°)

LE MINOUX (Yves). — Quelques cas de pellagre en Bretagne. — *Paris, Imp R. Foulon, 1942, in-8°, 63 p.*

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Yves LE MINOUX

Né le 3 Janvier 1915, à Kerbois (Côtes-du-Nord).

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

QUELQUES CAS DE PELLAGRE
EN BRETAGNE

Président: M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1942



I. — PROFESSEURS

LE DOYEN BAUDOUIN

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	Henri BENARD.
Pathologie expérimentale comparée	CHIRAY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
	CATHALA.
	Robert DEBRE.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies	GUILLAIN.
de l'encéphale	LEMIERRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	CADENAT.
Clinique des maladies du système nerveux	GOSSET.
Cliniques des maladies infectieuses	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
Professeurs sans chaire	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
BARIETY	Pathologie médicale.	médi.
BERNARD Etienne.	Pathologie médicale.	médi.
BESANÇON Justin..	Hydrologie.	
BONNET	Bactériologie	
BOULIN	Pathologie médicale.	médi.
BROUET	Pathologie médicale.	médi.
BULLIARD	Histologie.	
CACHERA	Pathologie médicale.	médi.
CORDIER	Anatomie.	
COSTE	Pathologie médicale.	médi.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	
DELARUE	Anatomie pathologique.	
DELAY	Pathologie médicale.	médi.
DESGREZ (H.)	Physique.	
DESOILLE	— Médecine légale.	
DIGONNET	Obstétrique.	
DOGNON	Physique.	
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
GALLIARD	Parasitologie.	
GARCIN	Pathologie médicale.	médi.
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.	
DE GENNES	Pathologie médicale.	médi.

MM.		
HAGUENAU	Pathologie médicale.	médi.
LACOMME	Obstétrique.	
LANTUEJOUL	Obstétrique.	
LAVIER	— Parasitologie.	
LELONG	Pathologie médicale.	médi.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.	expéri.
LENEGRE	— Pathologie médicale.	médi.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
MARCHAL	Pathologie médicale.	médi.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
MOLLARET	Pathologie médicale.	médi.
MOUQUIN	Pathologie médicale.	médi.
PATEL	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
RENARD	Ophtalmologie.	
RICHET	Physiologie.	
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
SICARD	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
SOULIE	Pathologie médicale.	médi.
SUREAU	Obstétrique.	
TURPIN	Pathologie médicale.	médi.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.	chirurg.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.	
GUENIOT	Obstétrique.	
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	chirurg.

MM.		
HUGUENIN	Anatomie Pathologique.	
LE LORIER	— Obstétrique.	
NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.	
PIEDELIEVRE . . .	Médecine légale.	
VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER .		d'ALLAINES .	
LAROCHE Guy		MOULONGUET .	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

*Avec toute ma tendresse et ma profonde
reconnaissance.*

A MON FRERE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
de cliniques des maladies cutanées et syphilitiques

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Officier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu accepter la présidence
de cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MASSOT

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Professeur de Clinique médicale à l'Hôtel Dieu de Rennes

Qui a bien voulu mettre à notre disposition les documents sur la pellagre. Sincères remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALPHONSE PELLE

Professeur de Clinique médicale à l'Hôtel Dieu de Rennes

Dont nous avons été l'externe, en témoignage de notre profonde reconnaissance.

A TOUS MES MAITRES
DE L'ECOLE DE MEDECINE DE RENNES

QUELQUES CAS DE PELLAGRE EN BRETAGNE

INTRODUCTION

Durant notre stage dans le service de Dermatologie du Professeur MASSOT, nous avons eu l'occasion, tout particulièrement entre le mois de mai et le mois de septembre 1941, d'examiner un certain nombre de pellagreuX.

Ces malades ne présentaient aucun autre symptôme que ceux que l'on a l'habitude de trouver dans cette affection, si ce n'est la prédominance très nette des signes cutanés sur les signes digestifs et nerveux.

Nous avons tenté, dès cette époque de mettre en évidence les causes et les caractères de cette maladie, beaucoup moins fréquemment observée les années précédentes.

Nous avons donc noté qu'elle survenait exclusivement pendant la saison chaude chez les sujets travaillant à la lumière solaire, que les signes cutanés existaient uniquement dans les cas rencontrés, sur les régions insolées, et aussi parfois, leur caractère récidivant chaque été.

Nous avons rencontré chez la grosse majorité de nos

malades, une alimentation tout à fait déficiente en protéines animales, et négligée au profit d'un éthylysme apparent et d'ailleurs avoué. Enfin il nous a été possible d'obtenir par une nourriture saine, un régime équilibré, par le traitement hépatothérapique, vitaminique et surtout par l'emploi de l'amide nicotinique, des résultats rapides et brillants.

Notre but sera donc ici, en condensant ce qui a déjà été publié, et à l'aide de nos propres observations, d'essayer de déterminer les conditions d'apparition de cette maladie jadis si rare dans notre pays et qui, brusquement, s'est développée d'une façon si inquiétante, et d'indiquer les applications diététiques et thérapeutiques qui nous ont donné quelques satisfactions.

HISTORIQUE

En 1730, Gaspard CASAL décrivit le « Mal de la Rose » dans la province des Asturies, description révélée par Jacques THIÉRY aux Français en 1755. A peu près en même temps le père FELJOO l'étudia en Galicé sous le nom de « Flema salade ». En 1771 les auteurs italiens lui donnèrent son nom de Pellagre (de *pellis*: peau; *ægra*: *malade* et *ægros*: rude) et FRAPELLI en fit une description complète en insistant sur les manifestations mentales. Les auteurs habitaient la Lombardie, pays de la pellagre par excellence.

En 1810, MOZARI de Venise, créait la théorie du zéïsme qui, soutenue par LOMBROSO, devait avoir une vogue extraordinaire jusqu'à ces dernières années.

En France ce fut le docteur Jean HAMEAU, en 1829, praticien à la Tête de Buch dans les Landes, qui l'étudia et en donna une description magistrale.

En 1830, BRIERRE de Boismon lut à l'Académie des Sciences un rapport sur la folie pellagreuse déjà connue et décrite en Italie (FRAPPOLLI, 1771).

Dans la même année, BAILLARGER rapportait divers

cas de pellagre survenue comme complication chez des aliénés mal nourris.

ROUSSEL (1845), LANDOUZY de Reims, et BILLOD (1870) l'étudièrent également.

Ces cinquante dernières années la pellagre est signalée dans le monde entier aux Etats-Unis, en Afrique, aux Indes, en Europe (France, surtout Roumanie).

En 1915, travaux de SUBERBIE montrant l'incertitude étiologique du syndrome.

En 1916, SAMBON combat la théorie du zéisme au profit d'une théorie infectieuse dont l'agent est demeuré inconnu.

En France, où le maïs est peu consommé, NICOLAS, JAMBON, le P^r GOUGEROT, ont rapporté des cas de pellagre chez des sujets non mangeurs de maïs, mais alcooliques et sous-alimentés. En 1925, MOURIQUAND a montré que certaines substances, non toxiques deviennent toxiques en présence d'un régime déséquilibré, d'où naquit la théorie des diétotoxiques et ce serait sur un terrain spécial que ces diétotoxiques deviendraient facteurs de révélation d'une avitaminose. De même, certains facteurs extraalimentaires (comme le soleil) interviendraient également.

De 1924 à 1937, GOLBERGER, TANNER et leur école, eut mené une longue et délicate série de recherches aboutissant à l'isolement de la vitamine préventive de la pellagre (PP) et eut montré la parenté existant entre la pellagre et la langue noire du chien.

Puis les travaux de C. FUNK, d'EVELZEIN, MADDEN et STRONG, aboutissent à la découverte de l'amide nicotinique.

Dès novembre 1935, T.-D. SPIES, C. COOPER, T.-D. SMITH, J.-M. RUFFIN et S.-G. SMITH, pouvaient annoncer que l'acide nicotinique guérissait la pellagre que l'on considère comme une avitaminose par carence du facteur PP en acide nicotinique et application de ce facteur en Amérique du Nord au traitement de la pellagre et de ses complications mentales, associé avec la Vitamine B1.

ETIOLOGIE

A la théorie maïdique pure, qui, la première a considéré la pellagre comme une maladie d'origine alimentaire, succéda la théorie du « maïs verderamé pellagrigène » et enfin, plus près de nous, le maïs n'est plus qu'un aliment carencé et la pellagre, une avitaminose. Cette céréale, comme l'ont montré de récentes recherches, est pauvre en amide nicotinique tout comme le blé, le riz, l'avoine, le lard de porc salé; un régime déséquilibré, exclusivement composé de ces éléments nutritifs, est susceptible, dans certaines conditions, de provoquer la pellagre.

A la base de la maladie il y aurait donc une insuffisance d'apport du facteur PP. en amide nicotinique, et peut être aussi de la vitamine B1 (théorie de la pluricarence de MOURIQUAND).

Cette vitamine nicotinique ou nicotinamide, existerait en quantité suffisante dans la chair musculaire des mammifères et des poissons, dans la levure de bière, les extraits de levure, le foie, le jus de tomate, les pommes de terre. Elle serait hydrosoluble, résisterait à l'oxydation, à la réduction et à la chaleur humide à 120°.

Proche parente de la Vitamine B, FUNK a insisté sur l'analogie étiologique, clinique — ou pourrait ajouter de nos jours « thérapeutique » — du béribéri et de la pellagre.

Certains auteurs se sont demandés si à côté de la carence alimentaire il n'existait pas une carence digestive se traduisant, soit par une impossibilité pour le foie de séparer la vitamine de son support pour la livrer à l'économie, soit par une impossibilité d'absorber la vitamine au niveau de l'intestin par suite de troubles digestifs; et c'est ainsi que certains aliments, dont le maïs avarié, sont susceptibles de créer des troubles digestifs entre autres, et ces troubles contrarient l'absorption du facteur PP inclus dans ces aliments.

L'alcool aussi est cause de troubles digestifs; on l'accuse en outre d'être générateur de déséquilibres alimentaires multiples et on sait, de plus, que l'alcoolisme chronique crée des besoins supplémentaires en facteur PP comme en vitamine B1 d'ailleurs. Il est donc tout à fait logique que certains auteurs — GOUGEROT, BRAULT, HARDY, GAUCHER — aient insisté sur le rôle de l'éthylisme dans le déterminisme de la pellagre.

Donc, que nous soyons en présence d'une insuffisance d'apport: régime déséquilibré avec prédominance des hydrates de carbone sur les protéines animales, ou d'un besoin nouveau comme chez l'alcoolique, ou d'une consommation exagérée comme dans la grossesse et le travail

musculaire intense, ou de troubles de l'absorption comme dans les maladies digestives, nous n'avons pas pour cela la maladie car pour la révéler il faut le concours d'éléments qui ne sont pas pathogènes par eux-mêmes.

Ainsi le soleil — nous avons noté le caractère saisonnier de la pellagre et la localisation spéciale des signes cutanés — ne serait qu'un agent « déclenchant » sur un terrain préalablement préparé. Pour le P^r GOUGEROT, il y aurait sous l'influence de la lumière transformation des toxiques latents en toxiques actifs.

L'importance du terrain dans le développement de la pellagre a été signalée par MAINZER (1939) qui a donné l'observation de deux jumelles univitellines restées séparées pendant trois ans, vivant, l'une en France, l'autre en Egypte. Peu de mois après leur réunion, elles ont présenté toutes les deux en même temps des symptômes cutanés et mentaux qui ont régressé simultanément et qui ont reparu à la même époque l'année suivante. Les personnes qui prenaient leurs repas à la même table n'ont jamais présenté de signes de pellagre.

Chez les femmes enceintes également on observe assez souvent des cas de pellagre. Il y aurait chez elles un besoin plus grand d'amide nicotinique pas toujours trouvé dans l'alimentation.

Chez le nourrisson la cause réside dans le fait que le lait de certaines femmes est déficitaire en facteur PP.

Chez les adultes enfin, la pellagre, de nos jours, se voit surtout chez les citadins de préférence (Paris) car ces derniers souffrent plus que les ruraux des restrictions alimentaires.

La répartition géographique a été l'objet d'études. Disons que la pellagre a été signalée dans presque tous les coins du globe. Primitivement découverte en Italie, des cas analogues se sont produits en Roumanie, en France, et surtout en Amérique du Nord où cette maladie est considérée, avec juste raison, comme un véritable fléau social.

L'anatomie pathologique ne nous fournit pas de grosses indications sur l'étiologie de cette affection mais nous montre :

1° *Lésions cutanées*: Epiderme épaissi, squameux, derme sclérosé dans les formes avancées, hyperphémié et œdémateux au moment des poussées aiguës.

Souvent on note une pigmentation au niveau de l'épiderme, du derme, foie et reins.

2° *Lésions nerveuses* (BABÈS-ROSSI-GRIMALDI) : On note des méninges épaissies avec lésions diffuses de l'encéphale, œdème, épanchements ventriculaires, lésions vasculaires, inflammatoires.

3° *Poumons*: Œdème, hyperphémie, quelquefois pleurésie.

4° *Cœur*: Atrophie brune du cœur.

5° *Intestin*: Lésions importantes dans les formes avec entérites, hyperphémie et ulcérations du colon.

En général: Hyperhémie avec œdème plus ou moins marqué des tissus dans les formes chroniques; sclérose avec pigmentation plus ou moins marquée.

ETUDE CLINIQUE

Nous décrivons la forme habituelle de la pellagre en notant les périodes de début, d'état et d'évolution.

C'est une maladie de longue durée qui se réveille à chaque printemps chez le sujet atteint l'année précédente. Elle peut se guérir spontanément.

Pendant des complications sont à craindre telles que la déchéance mentale aboutissant à l'internement dans un asile, ou la cachexie progressive entraînant la mort.

Habituellement on note une phase prodromique, d'ailleurs inconstante et assez mal définie, se traduisant soit par de l'asthénie, de la tristesse, lassitude et inaptitude au travail, soit dans certains cas par des hyperesthésies cutanées ou de l'anorexie avec dysphagie par stomatite. La diarrhée peut être précoce, mais le plus souvent elle est tardive.

A la belle saison ces phénomènes s'accroissent, et alors apparaissent les éruptions cutanées muqueuses, signe important de l'affection, quelquefois simultanément, le plus souvent ultérieurement les signes digestifs et nerveux.

Nous étudierons d'abord les lésions cutanées muqueuses de première importance pour le diagnostic et caractérisées par un érythème simple, un érythème phycaténoïde, une desquamation simple. Ces trois formes peuvent s'associer ou se succéder. Dans les premiers stades: brûlure solaire du dos des deux mains avec œdème, craquelures, phlyctènes et ulcérations, médaillon pellagreu du cou, rougeur de la face, parfois localisations anormales avec poussées érythémateuses sur le scrotum, bras, genoux, aisselles, coudes.

Aux mains l'érythème occupe la face dorsale où il affecte une certaine symétrie et respecte les paumes. En bas, il se limite à la deuxième phalange et remonte en enserrant les poignets, en bracelet parfois, jusqu'aux coudes. D'abord une rougeur plus ou moins vive, puis rouge sombre, œdémateuse, purigineuse, ensuite rougeur liliacée. Sur ce fond peuvent apparaître de petites suffusions sanguines et souvent des bulles contenant un liquide citrin, susceptibles secondairement de s'infecter et de donner de larges décollements épidermiques, plus tard des fissures transversales, des crevasses et des craquelures en différents points. Cette période aiguë peut durer de deux à quatre semaines. Au bout de ce temps en général l'éruption s'estompe, l'œdème disparaît, la peau brunit, desquame et devient sèche, parcheminée. Après plusieurs poussées, la peau, sensibilisée par une première atteinte, fera d'autres poussées saisonnières qui entraîneront une aggravation pro-

gressive de la dystrophie cutanée qui gagne les plans profonds. Au niveau de ces lésions, il y a parfois un simple prurit, mais d'autres fois, on constate des brûlures vives ou des douleurs plus ou moins tolérables.

Sur la figure, rougeur affectant quelquefois le type pseudo-érysipélateux, puis desquamations respectant en général les paupières, les oreilles, et séparée des cheveux par une bordure de peau saine. Le cou n'est pas épargné, pas plus que la partie supérieure du thorax où l'on a le « collier pellagreu » de CASAL.

Sur le dos des pieds, l'érythème est moins symétrique que sur les mains et commence à l'interligne tibio-tarsienne, intéresse les malléoles en respectant le talon, recouvre le tarse et le métatarse, empiétant plus ou moins sur les orteils.

Les malades sont déjà des pellagreu avant de présenter ces signes cutanés et le soleil n'a qu'un action déclenchante sur un terrain déjà préparé.

En même temps le plus souvent, les muqueuses digestives sont atteintes, la langue est tuméfiée puis lisse et douloureuse. Les lèvres sont fissurées, la muqueuse buccale vermillonnée, parfois recouverte de petites vésicules pouvant faire place à des productions pseudo membraneuses. Déjà, à ce stade, de la dysphagie, une soif ardente, et de la fétidité de l'haleine.

A côté des signes buccaux, des signes gastro-intestinaux et nerveux. Les premiers se traduisent par de l'anorexie ou

de la boulimie, de la diarrhée séreuse ou graisseuse, parfois des selles sanguinolentes, glaireuses, d'aspect dysentérique, ou réalisant le type de typhus pellagreu avec rectite et des vomissements incoercibles aboutissant à la cachexie et à la mort.

Les troubles nerveux sont caractérisés par des troubles moteurs (démarche ébrieuse ou spasmodique, paraplégies, mal perforant plantaire, ambliopsie crépusculaire), enfin délire mélancolique entrecoupé d'accès maniaques nécessitant l'internement. La période démentielle, terminale, aboutit fréquemment au suicide.

Parfois il existe également de la vulvite et de la péri-vulvite avec érythème vif, sensation de cuisson et lésions suintantes. Dans la majorité des cas, une abondante porphyrinurie.

Nous retrouverons, aux formes cliniques, la pellagre du nourrisson ou de l'enfant, les formes atténuées en érythèmes pellagroïdes et les formes frustes conférant à la maladie un aspect spécial.

FORMES CLINIQUES

On connaît de nos jours la fréquence de la pellagre chez le nourrisson. Ce dernier ne possède pas de réserves en vitamine PP; donc si le lait maternel est carencé, il y aura une avitaminose. De plus, le nourrisson, et surtout l'enfant, mangent d'une façon irrégulière. Ils préfèrent souvent les aliments sucrés et leur régime se trouve déséquilibré. Ils sont irrités, fatigués, craintifs, se plaignent d'une hypersensibilité de la langue, des lèvres, de brûlures et de douleurs à l'estomac avec crises de diarrhée à la belle saison. Plus grands, ils font peu de progrès à l'école et sont en retard sur les camarades de leur âge. La preuve est faite que ces symptômes, souvent banaux, appartiennent à la pellagre, car ils sont rapidement guéris par l'amide nicotinique.

Quant aux érythèmes pellagroïdes, ce ne serait (P^r GOUGEROT, BRAULT, MASSIA, DUPASQUIER) que des pellagres typiques à des degrés plus ou moins avancés et ces auteurs proposent de grouper toutes ces affections sous le nom de « syndrome pellagreu ». SAMBON affirmait également que la pellagre d'Amérique était identique à celle

de l'Europe et d'Afrique et qu'elle était la même chez le blanc et le nègre.

A côté de ces formes bien définies il existe des formes frustes de la pellagre, aussi s'est-on demandé à partir de quel degré d'intensité d'un des symptômes de la triade (cutané-digestif-nerveux) pouvait-on poser le diagnostic : c'est le traitement nicotinamidique qui fournit encore la réponse.

Parmi ces formes il y a le syndrome clinique caractérisé par de la mélancolie avec stupeur, de la stomatite, glossite et aphtes où l'on trouve à la base une alimentation pauvre en protéines animales. Ici encore on obtient la guérison rapide par la vitamine PP.

On a signalé aussi une forme paraplégique, une forme digestive pure avec stomatite, gastroite et rectite et une abondante porphyrinurie. On cite encore un cas de psychose avec anorexie mentale dont le seul signe physique était une stomatite.

Pour terminer, disons que ces formes frustes rendent souvent très difficile le diagnostic, et il faut pour le suspecter, connaître le régime alimentaire des malades et instituer parfois, en cas de doute, un traitement d'épreuve.

LABORATOIRE

Nous avons recueilli dans les différentes publications au sujet de la pellagre, quelques résultats de laboratoire.

Sang: La nicotinamidémie — test protéus — est en général normale dans la pellagre, soit 0,73 exprimée en milligrammes par 100 cm³ de sang. Dans un cas rapporté par le Professeur Justin BESANÇON (1941), elle était abaissée à 0,48. De même, il y a une valeur normale du sang en Coenzymes I et II (facteur V): KOHN (1938), DANN (1939) et en Coenzyme I (Cozymase).

Glycémie: normale.

Urée : 0,24.

On a signalé un abaissement important de la réserve alcaline de 92 % dans les cas graves, ainsi qu'une anémie marquée.

Urines: L'excrétion urinaire en nicotinamide est diminuée. En 1938, VILTER, SPIES et MATHEW ont noté l'absence d'acide nicotinique dans les urines de pellagreaux, mais HARRIS et RAYMOND pensent que des quantités importantes d'acide nicotinique pourraient être excrétées pendant

le développement de l'avitaminose et ce ne serait que dans les stades terminaux de la maladie que cette excrétion tomberait à zéro.

Le coefficient de Lataste, ou rapport de l'acide nicotinique total (après hydrolyse acide) sur acide nicotinique libre, est en moyenne chez les sujets normaux de 5,6. Dans la pellagre, ce coefficient peut atteindre 10 à 11. Il redevient normal après le traitement par l'amide nicotinique.

Enfin, on observe au cours de la pellagre (Justin BESANÇON signale le cas chez 46 pellagreaux sur 48 examinés), une abondante porphyrinurie. Le foie joue un rôle important dans la destruction de l'hématoporphyrine et cette porphyrinurie, sous la dépendance d'une insuffisance hépatique, disparaît rapidement par le traitement nicotinamidique.

On constate aussi une diminution du pH urinaire.

Lait de femme: Pauvre en nicotinamide: 0,09 milligrammes pour 100 centimètres cubes; sous l'influence de l'ingestion de nicotinamide, il s'enrichit de 100 à 200 %.

Muscle: Il contient 4 mmg 5 pour 100 gr., et le *foie:* 17 mmg. Le problème des réserves de l'organisme en acide nicotinique s'est posé. On sait, pour l'instant, que l'ingestion ou l'injection de facteur PP augmente l'excrétion urinaire et que cette excrétion se prolonge et est nettement supérieure à la normale (plus de 10 fois dans un cas cité

par Justin Besançon), ce qui fait supposer que l'organisme pourrait en avoir une réserve.

Cette question, actuellement à l'étude, pourra être résolue sans doute d'ici quelque temps; et l'excrétion prolongée après la fin de traitement semble pour l'instant le seul moyen permettant de juger si un sujet est saturé en vitamine PP.

EVOLUTION

Il est difficile d'apprécier la durée exacte de la maladie. D'une façon générale les formes banales non traitées évoluent en plusieurs années, trois à 6 ans en moyenne, parfois davantage.

Après une première atteinte, les signes cutanés tout particulièrement disparaissent en hiver, pouvant faire croire à la guérison. Au printemps suivant, nouvelle recrudescence des symptômes. Tout se passe comme s'il y avait une deuxième injection d'antigène chez un sujet déjà anaphylactisé.

Le caractère de récurrence n'est pas forcément fatal. Cependant parfois, au bout de deux à trois ans, l'affection prend une allure grave, l'état général s'altère, l'affaiblissement s'accroît, les troubles digestifs de tout ordre se multiplient et la mort à plus ou moins longue échéance survient par cachexie, par accidents pulmonaires ou urinaires.

A ce stade, entre une abondante porphyrinurie, le malade très atteint moralement, est asthénique, apathique, triste, se désintéresse de lui-même et de son entourage et peut devenir un dément.

COMPLICATIONS

Ce qui complique souvent la pellagre, ce sont les infections surajoutées. Localement l'érythème, et surtout les phlyctènes, s'infectent, suppurent, déterminent de larges décollements épidermiques, et même de l'atrophie cutanée pouvant atteindre les plans plus profonds, et de la pigmentation.

On a observé des stomatites ulcéreuses, des conjonctivites, des gastrites rebelles, des recto sigmoïdites catarrhales avec spasmes violents.

La peau de la marge de l'anus présente alors des plaques érodées et suintantes.

Dans le domaine digestif, l'accident le plus redoutable est le typhus pellagreux avec diarrhée abondante, température élevée et signes généraux intenses.

Parfois des accidents urinaires ou pulmonaires. Bronchopneumonie, tuberculose, se développant sur un terrain déjà déficient.

Souvent d'ailleurs, au lieu de la seule carence nicotinamidique on est en présence d'une pluricarence avec coexistence de scorbut, polynévrite et pellagre.

Enfin les accidents mentaux compliquent les pronostics et conduisent, après plusieurs poussées vernales, le malade soit à l'asile, soit au suicide.

La guérison, sans traitement particulier, peut se produire chez des sujets qui, d'une saison à l'autre, ont amélioré ou changé leur régime alimentaire et ont réalisé ainsi, à leur insu, une thérapeutique salvatrice.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic est facile pour celui qui a lu la description de la maladie; cependant il reste parfois difficile, la pellagre étant jusqu'à ces derniers temps une affection rare, peu connue du praticien, surtout lorsqu'elle se manifeste sous les formes frustes.

Son caractère saisonnier, récidivant, le rôle du soleil, les renseignements qu'il est possible d'obtenir sur le régime alimentaire du malade, sur sa condition de vie, son métier et la triade des signes cutanés, digestifs et nerveux, aideront à différencier la pellagre de :

1° *L'érythème solaire:*

Simple érythème avec desquamation consécutive et parfois rares phlyctènes, bien différent par sa topographie et son évolution de l'érythème pellagreu.

2° *L'Eczéma:*

Ordinairement suintant et très prurigineux, et les autres parakératoses.

3° *Les Erythrodermies:*

Dermatoses généralisées à toute l'étendue des téguments.

4° *La maladie bronzée d'Addison:*

Avec fatigabilité, hypotension artérielle, coloration des téguments et signes digestifs.

5° *Chez l'enfant:*

L'acrodymie avec hypotonie, tachycardie et syndrome acropathologique.

Chez le nourrisson: La maladie de LEINER-MOUSSUS, érythrodermie généralisée avec desquamation lamelleuse, survenant dès les premiers mois de l'existence avec altération de l'état général et troubles digestifs.

6° *Des autres avitaminoses:* Scorbut, bérubéri, qui présentent des symptômes propres.

7° Dans le cadre de la *psychiatrie* avec les formes de mélancolie et de démence.

8° Enfin, nous avons déjà signalé dans un autre chapitre, l'importance de la thérapeutique pour aider à poser le diagnostic.

TRAITEMENT

La pellagre étant une avitaminose connue, il paraît simple d'en instituer le traitement.

Mais comment fournir à l'organisme l'amide nicotinique qui lui fait défaut? Plusieurs façons peuvent être envisagées:

— Soit en modifiant le régime alimentaire des malades en y incorporant des substances riches en vitamine PP telles que:

extraits hépatiques contenant 17 milligrammes d'acide nicotinique pour 100 gr.;

la chair des mammifères et des poissons: 4 milligrammes 5 pour 100 gr.;

les pommes de terre, petits pois, épinards: 1 milligramme 5 pour 100 gr.,

bref, en établissant un régime équilibré tel qu'il était avant cette époque pour la plupart des Français, mais aujourd'hui irréalisable.

— Soit en fournissant à l'économie des extraits de levure, la levure étant très riche en acide nicotinique: 10 milligrammes pour 100 gr. de levure fraîche.

— Soit enfin par ingestion ou injection d'amide nicotinique préalablement préparée. Nous utiliserons surtout la voie musculaire et avec la dose de 1 gr. par jour pendant huit jours nous observerons la guérison des cas les plus sérieux et une amélioration nette des troubles mentaux. Dans les formes frustes, une dose moindre suffira et nous avons vu disparaître des glossites en 24 et 48 heures.

Pour le nourrisson au sein, le lait de la mère pourra être enrichi en facteur PP en faisant ingérer à cette dernière des extraits hépatiques et de la levure de bière, et en donnant en même temps des petites doses fractionnées au nourrisson: 0 milligramme 2 d'amide nicotinique par kilogramme et par 24 heures préventivement. A dose curative, 14 millig. par kilog et par 24 heures.

Mais les pellagreux sont aussi en général déficients en toutes les vitamines du groupe B. Il sera donc utile de les traiter par des préparations de vitamines B1 et B2, actuellement accessibles.

La prophylaxie constituera pour cette époque de restrictions alimentaires, en l'adjonction aux bonbons et gâteaux vitaminés, du facteur PP pour les enfants.

Pour les adultes, il faudra lutter contre l'alcoolisme qui joue, avons-nous déjà dit, un grand rôle dans le déterminisme de la pellagre.

Enfin, pendant la durée du traitement, les malades resteront au repos absolu; l'érythème et les phlyctènes seront

traités par des corps gras ou cérats. L'infection sera jugulée par les soins de propreté et l'hygiène individuelle.

On instituera également un traitement symptomatique des troubles digestifs, et en particulier de la diarrhée, par les antiseptiques intestinaux (bismuth, benzonaphtol, opiacés).

Les troubles nerveux et mentaux seront traités par une balnéation tiède, bromures et chloral.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

R... Guillaume, 35 ans, Saint-Jacques-de-la-Lande

Le 13 août 1941 : Le malade ne présente aucun antécédent pathologique. Il travaille au camp d'aviation et est affecté au ciment. En cette saison la chaleur est intense. Le malade a d'abord cru à des coups de soleil en constatant l'érythème et les brûlures qu'il avait sur les mains. Il note ensuite des phlyctènes, grosses — dit-il — comme des œufs de pigeon. Actuellement le dos des mains, les avant-bras, les faces dorsales des pieds sont atteints. Le malade est un éthylique à mine caractéristique et présente un tremblement, des pituites matinales, des crampes aux mollets et a des rêves professionnels.

Le 20 août : Desquamation en plusieurs endroits. Des lambeaux de tissus superficiels sont éliminés. Aucune douleur à la pression. Simple engourdissement et prurit.

— *Appareil digestif* : Anorexie. Foie gros et douloureux. Ni stomatite, ni diarrhée.

— *Appareil nerveux* : Hyperesthésie. Réflexes rotuliens exagérés. Pas de troubles moteurs.

— *Autres appareils* : Rien à signaler.

— *Régime du malade*: Mangeait très peu de viande mais beaucoup de légumes.

Traitement: Amide nicotinique intramusculaire.

OBSERVATION II

M... Isidore, 49 ans, charron.

14 août 1941: Antécédents personnels. En 1937 en été, la peau a présenté à la face dorsale des pieds et des mains les mêmes lésions qu'actuellement. Mêmes phénomènes en 1938, 1940. Depuis le mois de juin 1941: prurit et érythème des mains et des avant-bras. De même sur les pieds. Il se plaint en outre de douleurs des régions atteintes et particulièrement, sensation de brûlure au niveau du tarse et du métatarse. Prurit intense. Pas de douleur à la pression. Actuellement l'érythème régresse et la desquamation est importante.

— *Appareil digestif*: Anorexie, pituites matinales.

— *Système nerveux*: troubles polynévritiques, tremblement.

— *Régime*: le malade mangeait surtout du porc et des pommes de terre.

OBSERVATION III

Th..., 53 ans. Manœuvre à S. N. C. F., Rennes.

5 juillet 1941: Le malade présente un érythème surtout apparent à la face dorsale des mains, remontant sur les avant-bras. Douleurs et picotements le soir après avoir travaillé toute la journée au soleil. Petits phlyctères. On note également quelques craquelures de l'épiderme par endroits et des squames. C'est la pre-

mière fois que ces signes apparaissent sur le malade, signes d'impregnation éthylique.

— *Régime*: Mange surtout matières hydrocarbonées, beaucoup de pain et quelques conserves de porc. Peu de viande.

— *Traitement*: Amide nicotinique. Localement: cérats, corps gras.

OBSERVATION IV

N... J.-L., 42 ans, manœuvre

5 août 1941: Aux grandes chaleurs de la fin juin, le malade a ressenti au niveau du cou, partie supérieure du thorax et face dorsale des mains et de l'avant-bras des brûlures. La peau était rouge, enflammée. Il a néanmoins continué son travail et aurait appliqué sur ces régions une pommade jaune. De nombreux phlyctènes se sont constitués et ont laissé s'écouler un liquide aqueux. Actuellement on note des ulcérations et un léger œdème des avant-bras et des mains.

9 août 1941: Les plaies ont un plus bel aspect, suintent beaucoup moins. En de nombreux endroits la peau est délabrée. Pas de douleur à la pression, mais la peau est pigmentée. Aux coudes et à la face postérieure des avant-bras, les lésions infectées ont une odeur gangréneuse.

— *Appareil digestif*: Anorexie, pituites, diarrhée abondante, gros foie douloureux, langue rouge, tuméfiée, douloureuse.

— *Appareil nerveux*: Tremblement éthylique, réflexes normaux. Malade très fatigué, indifférent, apathique.

— *Autres appareils*: Rien à signaler.

— *Régime alimentaire du malade*: Surtout pain, pommes de terre et lard salé.

— *Traitement*: Amide nicotinique. Localement corps gras.

OBSERVATION V

Madame M., 39 ans. Sans profession.

16 juillet 1941: Erythème à la face dorsale des mains, au cou et à la face dorsale des pieds, dont le début remonte à 3 semaines. Depuis 1939, la malade dit ne plus être réglée. Prurit et œdème des avant-bras.

— *Régime*: Exclusivement des légumes. Très peu de matières azotées (viande). Habite dans un taudis. A fait déjà une crise de delirium tremens.

— *Traitement*: Amide nicotinique musculaire. Béviténe.

OBSERVATION VI

Madame G..., 64 ans. Laveuse.

3 juillet 1941: Erythème face dorsale des mains évoluant depuis un mois. Desquamation importante. Imprégnation éthylique. Pituites. Tremblement.

— *Régime*: En chômage. Vit dans un taudis et est dans la misère.

— *Traitement*: Amide nicotinique. Vitamine B1.

OBSERVATION VII

C... F., Cultivateur de Hédé

27 juin 1941: Erythème sur la face dorsale des mains, puis phlyctènes et ulcérations qui se sont infectées. Prurit. Œdème.

- *Système nerveux*: Douleurs à la pression dans les mollets. Hyperesthésie. Réflexes vifs. Asthénie, apathie et anorexie.
- *Appareil digestif*: Stomatite et gastrite. Crises de diarrhée.
- *Régime*: Porc salé, pommes de terre. Beaucoup de pain.
- *Traitement*: Amide nicotinique. Vitamine B1.

OBSERVATION VIII

H... Jean, 58 ans. Ouvrier agricole à Bruz

23 juin 1941: *Antécédents personnels*: Aurait des crises épileptiques. Exempté du service militaire.

Entre dans le service de dermatologie pour une irritation de la face dorsale des mains qu'il pense avoir contracté en entretenant des chevaux malpropres.

L'érythème descend jusqu'à la face dorsale de la 2^e phalange. Phlyctènes infectés. Grandes desquamations et décollements épidermiques.

— *Régime*: Pain, porc et légumes.

— *Traitement*: Amide nicotinique. Extraits hépatiques.

OBSERVATION IX

B... Francis, 40 ans. Menuisier.

3 juillet 1941: Erythème de la face dorsale des mains jusqu'à la deuxième phalange et sur les avant-bras.

Phlyctènes infectés. Ulcérations et escarres avec adénopathies axillaires.

Glossite et stomatite. Diarrhée.

Apathie. Fatigue. Imprégnation éthylique.

— *Traitement*: Amide nicotinique.

OBSERVATION X

L... Pierre, 38 ans. Cordonnier.

12 juillet 1941: Entre dans le service pour érythème infecté de la face dorsale des mains et des pieds.

La région cervicale est pigmentée. Desquamation des avant-bras. Phlyctènes.

— *Appareil digestif*: Anorexie. Gros foie débordant les fausses côtes.

— *Appareil nerveux*: Réflexes vifs. Hyperesthésies.

— *Traitement*: *Local*: Cérats et corps gras. *Général*: Amide nicotinique. Extraits hépatiques.

Sort de l'hôpital le 5 août.

OBSERVATION XI

T... Marie, 45 ans, chiffonnière

8 juillet 1941: Entre dans le service pour érythème de la face dorsale des mains, des pieds et du cou. Ulcérations des avant-bras et de la figure.

— *Régime alimentaire*: Régime carné inexistant depuis 6 mois. Elle travaillait au soleil, les bras nus, les pieds nus dans des sabots de bois. Les lésions ont commencé au début de juin par les doigts et les mains avec érythème bulleux. Puis les bulles ont éclaté. Les lésions se sont étendues aux poignets et aux avant-bras. Les bulles ont suppuré et maintenant nous observons des ulcérations recouver-

tes de croûtes. L'épiderme, par endroits, est craquelé, déchiqueté. Les lésions sont douloureuses.

— *Appareil digestif*: Anorexie. Pituites matinales.

— *Appareil nerveux*: Fourmillements et crampes dans les mollets. Réflexes vifs. Le malade est pâle, anémié.

— *Traitement*: Amide nicotinique. Extraits hépatiques.

OBSERVATION XII

Mlle G..., 63 ans. Ouvrière agricole.

14 juin 1941: Il y a environ trois semaines, cette malade a constaté que la face dorsale des mains était recouverte d'un érythème prurigineux. Puis phlyctène laissant échapper un liquide séreux. Ensuite, des croûtes se sont formées et, en dessous, des ulcérations.

— *Etat général*: Mauvais. Anémie, amaigrissement. La malade ne pèse que 48 kilogs.

— *Appareil digestifs*: Stomatite.

Le traitement par la vitamine PP a donné une rapide rémission de ces signes. Sous l'influence des extraits hépatiques, l'anémie a baissé et le poids augmenté.

OBSERVATION XIII

Madame V..., 50 ans. Laveuse.

Entre dans le service le 10 mai 1941 pour érythème de la face dorsale des mains et face postérieure des avant-bras. Elle a observé les mêmes lésions ces trois dernières années au printemps.

Cette saison, le début de la maladie remonte au mois d'avril.

Elle a vu apparaître sur les bras et la face dorsale des mains des plaques rouge-vif qu'elle a pris pour des coups de soleil tout comme les années passées.

Cet érythème brûlait mais ne démangeait pas. Au bout de 5 jours, desquamation. Six jours après la disparition, un autre érythème a gagné la face postérieure des avant-bras et cette fois accompagné de démangeaisons et de douleur. Il y a huit jours (début mai), des phlyctènes ont fait leur apparition.

La malade, laveuse, travaille les manches retroussées jusqu'au coude. Les membres supérieurs sont œdématiés et l'érythème rouge vif déborde un peu sur les bords cubital et radial des poignets et avant-bras. On note également des lambeaux d'épiderme, restes des bulles éclatées.

Ici encore, imprégnation éthylique.

— *Traitement*: Amide nicotinique. Extraits hépatiques.

CONCLUSIONS

De nos jours on peut définir la pellagre, maladie saisonnière et caractérisée par la triade des signes cardinaux : digestifs, cutanés et nerveux, comme un syndrome provoqué par la déficience en amide nicotinique. Ceci n'exclut pas que les pellagreuX soient, en général, des carencés en vitamines du groupe B, mais nous avons observé très souvent, la guérison par le traitement nicotinique seul.

Dans toutes les formes et pendant toute l'évolution nous retrouvons à des degrés différents au moins un des signes de la triade principale. Nous avons montré que les lésions cutanées sont en général les premières en date, les plus importantes pour poser le diagnostic, mais dans bien des cas, les troubles digestifs ou mentaux suffisent à eux seuls à faire suspecter l'avitaminose PP.

Les aspects cliniques seront différents selon la prédominance de tel ou tel des signes déjà indiqués et souvent l'épreuve thérapeutique inoffensive, nous aidera à rattacher l'affection à sa véritable cause.

L'évolution est longue et se fait par poussées vernales. La maladie non traitée s'aggrave tous les ans; on peut pré-

voir que cette maladie peut, en raison du régime déséquilibré auquel nous sommes soumis, se développer beaucoup au cours des mois futurs et devenir un véritable fléau social. Les troubles digestifs causés par une alimentation irrationnelle tendent à faire diminuer l'assimilation de la nicotinamide alimentaire.

Nous avons heureusement à notre disposition des médicaments actifs, peu onéreux et en quantité suffisante, qui nous permettrons souvent de prévenir la maladie et de la traiter avec rapidité et succès.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
GOUGEROT

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- ALPORT A.-C. GHALIOUGH & HAUM. — Traitement de la pellagre par l'acide et l'amide nicotinique. *The Lancet*, 2, 235, 1938, 1460. — J. A., M. A. 1939, 3, 112, 376.
- AXELROD, GORDON & ELVEHJEM. — Rapport entre la consommation diététique d'acide nicotinique et teneur du sang en coenzyme I. — *The Am. J. of the Med. So.* 199-5 1940, 697.
- BABONNEIX. — Ce qu'il faut savoir de la vitamine PP. — *Gaz. des Hôpitaux*, 1939, 75-76-1253.
- BALLIFF, L. LWOFF, A. QUÉRIDO & ORNEISTEIN I. — La nicotinamidémie chez les pellagres. — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 13, N° 20, p. 903.
- BERNARD A. — Vitamines et tube digestif. — *J. So. Méd.*, Lille, 1940, 8-157.
- BERNTH O. & STURUP G.-K. — Treatment of pellagra with nicotinic acid. — *Review and report of case. Mgasle-rift for hæger*. (Copenhague, 100-1137, 1938.)
- BICKEL G. — Alcoolisme chronique et pellagre révélés par une insolation accidentelle. — *Schw. Med. Woch*, 1938, 68-42-1159.
- BILLS C.-E., MAC DONALD F.-G. & SPIES T.-D. — Action

- antipellagreuse de l'acide pyrazine 2-3, dicarboxylique et de l'acide pyrazine monocarboxylique. — *Southern Med. J.*, 1939, 32-793-890.
- BIRCH T.-W & GYORGY P. — Vitamine B6 and human pellagra. — *J. Soc. Chem. Ind.*, 1935, 54-507.
- BIRCH T.-W., GYORGY P. & HARRIS L.-J. — Vitamin B2 couplex: differentiation of antiblacktongue and « PP » facteur from lactoflaviq and vitamin B6. (So called « Rat pellagra » factor). — *Biochem. J.*, déc. 1935, 29-2830.
- BOGART C.-N. — Nicotinic acid in the treatment of pellagra. — *Rapport in case of marked dementia. J. A. M. A.*, 1938. III-7-613.
- BOULIN R., Justin BESANÇON & GEFFROY. — Les porphyrinuries. — *La Médecine*, 10-1939, 509.
- BRICOUT V. — Le métabolisme de la vitamine nicotinique. Les avitaminoses nicotiniques. — Thèse Paris 1940. Librairie Lefrançois.
- BRINCKMANN. — Traitement de lapellagre par l'acide nicotinique. — *Nordick Medicin* 1939, 30-2335.
- CASTELLANI A. — Le béribéri pellagroïde. — *J. of Trop. Med. and Hyg.*, 1938, 41-294.
- COMESSATTI. — Note sur la thérapie de la pellagre par l'acide pyridine carbonique. — *Minerva Medica*, 1938, 29-39-305.
- DAVIES J.-H.-T. & MOGREGOR H.-G. — Pellagra in great britani since 1934. — *British J. of Derm. and Syph.*, 1939, 51, p. 51. *J. A. M. A.* 1939, 112-20-2501.
- DE GRACIANSKY P. — Les vitamines en thérapeutique dermato-

- logique. — *Bull. Gén. de thérap.*, 1939, 189-5-6, p. 161.
- ELDAHL. — Un cas de porphyrie aiguë développé au cours de l'hospitalisation. — *Acta Med. Scand.*, 1938, 97-3-4-415. — Porphyrines and clinical methods for their demonstration. — *Acta Med. Scand.*, 1938, 97-5-6-538.
- ELVEHJEIN, MADDEN, STRONG & WOOLEY. — Isolement et identification du facteur antiblacktongue. — *J. Biol. Chim.*, 1938, 123-137-148; *Bull. Soc. Chim. Doc.*, 1839, 12-777. — Actiology of pellagra and the nutritive value of maize. — *Lancet*, 1-2-82, 1938.
- ELVERHJEIN C.-A. — L'acide nicotinique dans la nutrition. — *Annals of internal Medecine*, 1939, 13-225. — Relation of nicotinic acid to pellagra. — *Physiological Reviews*, 1940, 20-249.
- ELVEHJEIN, MADDEN, STROUG & WOODLEY. — Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine blacktongue. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1937, 49-1767. *Bull. Soc. Cim. France*, 1938, 5-342.
- EULER & SCHLENK. — Acide nicotinique et co-zymase. — *Klin. Woch*, 1939, 1109, N° 33.
- FIESSINGER N., ALBEAUX-FERNET, LWOFF à QUÉRIDO. — La nicotamidémie au cours des maladies du foie. Sa diminution en rapport avec l'insuffisance hépatique. — *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1939, N° 24, p. 1111.
- FOUTS P.-J., HELMERS M., LEPKOVSKY & JUKES. — Treatment of huma pellagra with nicotinic acid. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, 37-405.

- FRANCE R., BATES R.-D., NARKER W.-M. & MATTHEWS. — Pellagre traitée par l'acide nicotinique. Deux cas. — *J. Hopkins Hospital Bull.*, 63-46, 1938.
- FRIEZ P. — La question des vitamines. Son intérêt en pathologie bucco-dentaire. — *Revue Médicale de France*, 1940, 2-101.
- FRONTALI & FERRARI. — La forme nerveuse de la pellagre traitée par l'acide nicotinique. — *Minerva medical*, 1938, 29-32-133; *J. A. M. A.*, 1938, p. 1703, vol. III, N° 18.
- FROSTIG J.-P. & SPIES T.-D. — Initial revious syndrome of pellagra and associated deficiency diseases. — *Am. J. of Med. Sc.*, 199-1940-268; *J. A. M. A.*, 1940, 114-15-1491.
- FUNCK C. & FUNCK I.-C. — The value of pyridine derivative in nutrition. — *Proc. Soc. Biol. Chemist*, 1937, 21-35.
- FURTADO D. — Pelagra Vol. de 283. — *O. Imprensa Medica* édit., Lisbonne 1939.
- GARNIER G. — Bains de soleil et dermatoses. — *Gaz. Méd. France*, 1939, 46-14-801.
- GOLDBERGER J., WHEELER G.-A., LILLIE R.-D. & ROGERS L.-M. — A stu dy of the black tougue preventing action of sixteen food stuff with special referance to the identity of black tongue of dogs and pellagre of man. Public. Health. Rep. 1928. 43 1385, 8 juin.
- GOLDBERGER J. & SEBRELL W.-H. — The black tongue preventive value of ninot's liver extract. — *Public Halth Rep.*, 1930, 45, 3064.
- GOLDBERGER J. & WHEELER G.-A. — Experimental black

- tongue of dogs and its relation to pellagra. — *Public Health Rep.*, 1928, 43-1386.
- GOLDBERGER J., WHELLER G.-A., LILLIE & ROGERS L.-H.
— A further study of butter, fresh beef and yeast as pellagra preventives with consideration on the relation of factor PP of pellagra and black tongue of dogs to vitamin B. — *Public Health Rep.*, 1926, 41-297.
- GOLDBERGER J. & TANNER W.-F. — A study of the treatment and prevention of pellagra: experiments showing the value of fresh meat and of milk the therapeutic failure of gelatin and the preventive failure of butter and of liver oil. — *Public. Health Rep.* E924, 39-87.
- GOODALL J.-W.-D. — Observation on use of nicotinic acid in treatment of pellagra and allied conditions — *Indian Med. Gazette (Calcutta)*, 75, 147, 1940, *J. A. M. A.* 1940, 115-2-165.
- GRANT J.-M. ZSCHIESCHE E & SPIES T.-D. — The effect of nicotinic acid on pellagrous maintained on a pellagre producing diet. — *Lancet*, I, 939, 1938.
- GRIMBERG A. — Les porphyrinuries. — *Concours Médical*, 1939, 27-1812.
- GYORGY P. — Vitamin B2 and the pellagro-like dermatitis in rat. *Nature*, 1934, 133-498.
- Investigations on vitamin B2 complex: distribution of lactoflavin and of « Pellagra preventing factor » Vitamin B6 in natural products of animal origin. — *Biochem J.* 1935, 29-5-760.
- HARRIS L.-J. — The vitamin B2 complex: VIII, Further notes on « monkey pellagra » and its cure with nicotinic acid. — *Berges Physik*, 29 mars 1939. — L'acide

- nicotinique et la vitamine antipellagreuse. — *Chem. Ind.*, 1939, 56-1134-1135.
- HELMER O.-M. & FOUTS P.-J. — Multiple nature of the deficiency of black touque producing diets as shown by studies on rats. — *Lilly. Laborat. F. Clin. Research Indianapolis City Hosp.*
- HERNANDO T. — La porphyrie; ses manifestations digestives, cutanées et oculaires. — *Biologie Méd.*, 1938, 28-6-293.
- Vitaminothérapie dans les maladies de l'appareil digestif. — *Bull. Soc. Ther.*, 1938, 7-27. Rapport présenté à l'ass. annuelle de l'Union Thérapeutique.
- HIST & WIMMER. — Observations luminescentes microscopiques sur la teneur de l'organisme vivant en acide et amide nicotinique. — *Klin. Woch.*, 1939, 22-765.
- HOU. — La pellagre et son traitement par l'acide nicotinique. — *The Chinese Med. J.*, 1939, 55-528.
- INBOUA J.-M. — Etude clinique des avitaminoses nicotiniques. — Thèse Paris, Louis Arnette Librairie, 1941.
- JAUSION. — Discussion du travail de Villaret, Justin-Besançon, Klotz et Sikorav: Pellagre chez un alcoolique révélée par un essai d'héliothérapie d'une polynévrite. — *Bull. et Mém. Soc. Méd.*, 1939, 8-367.
- JOLLIFFE N.-H. — Alterations of mental and emotional processes by vitamin deficiency. — *Read at the Meetings of the Assoc. for Research in nervous and mental diseases, New-York*, 1938, 19-144-1933.
- JUSTIN-BESANÇON L. — Les vitaminoses nicotiniques. — *Synthèses*, N° 9-10, 1939, p. 28.

- JUSTIN-BESANÇON & INBOUA. — Vitamines et avitaminoses nicotini-
ques (Vitamines et avitaminoses PP.). — *Les
Fiches de Pratique Médicale*, 1940, janvier.
- JUSTIN-BESANÇON, CAROLI J. & INBOUA J.-M. — Action de
l'acide nicotinique dans un cas de sprue. Etude clini-
que. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, 25-217.
- JUSTIN-BESANÇON. — Vitamine PP. Le rôle métabolique de
l'acide nicotinique. — *La Presse Médicale*, 1939, 47,
341-346.
- LEVY-VALENSI, JUSTIN-BESANÇON, TILITSCHIEFF & KLOTZ.
— A propos d'un cas de polynévrite éthylique. Dispa-
rition des réflexes malgré un sevrage d'alcool. Réappa-
rition de ceux-ci par la vitaminothérapie B1 et de l'hé-
patothérapie.
— *La Semaine des Hôp. Paris*, 1^{er} oct. 1937.
- LIVESCO. — Sur le traitement de la pellagre par l'amide de l'acide
nicotinique. — *Acad. de Médecine, Roumaine*, 21-10-
39, *Presse Médic.* 1939, 97-98, 1682.
- LWOFF A. & QUERIDO A. — La spécificité de l'acide nicotinique,
facteur de croissance pour B. Protens. — *C. R. Soc.
Biol.* 1939, 130, 14, 1569.
- LWOFF A., QUERIDO A., DIGONNET L., GARNIER MOLLE. —
La nicotamidémie chez les femmes gravides. — *C. R.
Soc. Biol.* 1939, 131, 900.
- LWOFF A. — Données récentes sur la Vitamine PP et sur les
avitaminoses nicotini-ques. — *La Semaine des Hôp.
Paris*, 17^e année. N° 21, 17 octobre 1941.
- LWOFF A. et QUERIDO A. — Dosage de l'amide et de l'acide
nicotinique au moyen du test Proteus. Principe de la
méthode. — *C. R. Soc. Biol.* 1938, 129, 34, 1039.

- MAC CAY C.-A. — Others factor. Less well known vitamins. — *J. Am. Med. Assoc.* 1938, 110, 18, 1441.
- MARGOLIS G., MARGOLIS L.-H. & SMITH S.-G. — Cure of experimental canine black tongue with optimal and minimal doses of nicotinic acid. *J. Nutrit.* 1938, 16, 541-548, *Ber. ges. Physiol.* 1939, III, 563.
- MARIANO R., CASTEX L.-E., CAMPONOVO & BORDA J.-M. — Un cas de pellagre. — *Prensa Med. Argent.* 1940, 27, 7, 333, 353; *Presse Médicale*, 1940, 62-63, 74.
- MASSEN. — Pellagre secondaire après gastro-entérostomie. — *Deutsche Med. Woch.* 1938, 64, 39; *Presse Médicale*, 1939, N° 19, p. 50 (supplément).
- MASSOT. — Sur quelques cas de pellagre observés en 1934. — *Gazette Médic. de France et des Pays de langue française*. N° 8, 15 avril 1935.
- MATTHEWS R.-S. — Pellagre et acide nicotinique. — *J. A. M. A.*; III, 1938, 1148.
- MAY. — The use of nicotinic acid in vitamin deficiency psychoses associated with alcoholism. — *Medical Record*, 1939, 162.
- MILIAN G. — La dermatologie en 1940. — *Paris-Médical*, 1940, 1-2, p. I.
- MONNERET P. — Avitaminose PP et acide nicotinique. — *Le Progrès Médical*, 10, 1939, p. 352.
- MOURIQUAUD G., DAUREYNE & EDEL (Mme). — Recherches biocliniques sur les entéropathies par carence. — *La Presse Médicale*, 1939, 64, 1229.
- MOURIQUAUD G. — Carences multiples. La pellagre. — *Pratique Médic. Chirurg.*, 3° édit. I. 1020.

- .Pellagre. — Dystrophie par avitaminose P ou B2 ou B6. — *Encyclopédie Médico-Chir.* 1936, 10, 545.
- MELSON E.-M. — The components of the vitamin B. complex. — *J.A.M.A.* 1938, 110, 9, 645.
- NEYROU DE MEONS Ch. — *Revue de Chimie Biologique. Annales de la fac. Frse. Méd. et Pharm.*, Beyrouth, 1939, 4, 220.
- NICOLAYSEN R. & LALAUD P. — The curative effect of nicotinic acid and of liver in the canine black tongue disease. — *Skand. Arch. Physiol.* 1938, 79, 299-302; *Chem. Abstr.*, 1939, 33, 750.
- NITZULESCU J. — La thérapeutique de la pellagre. — *Rapport au 25^e Congrès Français de Méd.* 1938, 248 (Masson, édit.).
- NORGAARD & TOBIASSEN. — Deux cas de pellagre endogène se développant respectivement après une opération gastrique et au cours d'une anémie pernicieuse. — *Act. Med. Scand.* 1938, 97, 3; 4, 451.
- OLIVIER PASCUAL T. — Le traitement des syndromes pellagroïdes de guerre par l'acide nicotinique. — *Sem. Med. espasa* 1939, XI, 208; *Paris Méd.* 1939, 50-51, 335.
- PAGNIEZ Ph. & VARAY. — Deux nouvelles vitamines: La vitamine P et la vitamine K. — *La Presse Médicale* 1938, 85, 1486.
- PETRI, MORGAAARD & BAUDIER. — Studies of the effect of nicotinic acid upon experimental gastroprival-pellagra. — *Act. Med. Scand.* 1938, 98, 1-2, 117.

- PORJE. — Méthode de dosage de l'acide nicotinique dans l'urine.
— *Nordisk Medicin*, 1939, T. 2, 15, 1108.
- QUERIDO A., ALBEAUX, FERNET & LWOFF. — La nicotinamidémie normale et pathologique. — *C. R. Soc. Biol.* 1939, 132, 182.
- QUERIDO A., LWOFF & LATASTE C. — Le dosage de la nicotamide dans le sang. — *C. R. Soc. Biol.* 1939, 130, 14, 1580.
- RACHMILEWITZ M. & GLUEK. — Treatment of pellagra with nicotinic acid. — *British Med. Jour.* 1938, 2, 346.
- RAMSDELL R.-L. — The treatment of pellagra. Results obtained by liver extract used parenterally in twenty five. — *Texas State J. Med.* 1933, 29.
- RAMSDELL R.-L. & MAGNESS W.-H. — Parenteral liver extract therapy in the treatment of pellagra. A preliminary report. — *Am. Journ. M. Sc.* 1933, 485, 568.
- RAVN J. — Pellagre traitée par l'acide nicotinique: cas. — *Ugeskrift for Laeger* (Copenhague), 100, 1938, 1140.
- RHOADS C.-P. & MILLER D.-K. — Vitamin B2 and canine blacktounge. — *Science*, 1935, 81, 159.
- RICHET Ch. — Carences alimentaires et pathologie interne. — *La Presse Médicale* 1938, 97, 1777.
- RITSERT. — Dosage quantitatif de l'acide nicotinique et de l'acide amide nicotinique dans l'urine, dans les tissus et dans le sang. — *Klin-Woch* 1939, 27, 934.
- ROGER, PAILLAS, BOUDOURESQUES & SCHACHTER. — Sur un cas de porphyrinurie chronique avec manifestations mentales à type de fugues. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1939, 24, 1145.

- Les porphyries ou porphyrinopathies. Etude clinique et pathogénique. — *Gaz des Hôp.* 1939, 60, 1021 et N° 58, p. 989.
- RUFFIN J.-M. & SMITH T.-D. — Treatment of pellagra with special reference to the use of nicotinic acid. — *Southern Med. Journ.* 1939, 32, 40.
- RUFFIN & SMITH D.-T. — Aclinical evaluation of the potency of various extracts of liver in the treatment of pellagra. — *South M. J.* 1937, 30, 4.
- The treatment of pellagra with certain preparation of liver. — *Am. J. M. Sc.* 1934, 87, 512.
- RUFFIN J.-M., PERSONS E. R., HARVEY & SMITH D.-T. — Evidence for the existence of two factors necessary for the successful treatment of pellagra et experimental canin black tongue. — *J. Clin. Investig.* 1937, 16, 663.
- SEBRELL, SURGEON & BUTLER. — Riboflavin deficiency in man. — *Pub. Healt. Rep.* 1938, 53, 2282.
- SEBRELL. — Le rôle des vitamines dans la prévention et le traitement de la pellagre. — *J. A. M. A.* 110, 1938, 1665.
- SEBRELL & BUTLER. — Réaction à l'administration orale d'acide nicotinique. — *Tje. J. A. M. A.* III, 1938, 2286.
- SEBRELL, OUSTOTT, FRASER & DAFT. — Nicotinic acide in the prevention of black tongue of dogs. — *Mat. Inst. of Health. U. S. Public. Health. Serv. Washington. I. of Nutrit.* 1938, 16, 355.
- SEBRELL, OUSTOTT & HUNT. — The treatment of black tongue with a preparation containing the « Filtrate Factor »

- and évidence of riboflari deficiency deps. — *Pub. Health. Rep.* 1937, 52, 427.
- SEBRELL, WHEELER & HUNT. — The black tongue preventive value of seven feedstuffs. — *Pub. Health. Rep.* 1935, 50, 1133.
- SCHMIDT & SYDENSTRICKER. — Nicotinic acid in the prevention of pellagra. — *J. A. M. A.* 1938, 110, 2065.
- SIGWALD J. — Les vitamines et le régime des restrictions. — *Gaz. Méd. de France*, 1941, I, 23.
- SIMONNET. — Les vitamines B. — *Sciences*, 1939, 28, 230.
- SMITH D.-T. RUFFIN J.-M. & SMITH S.-G. — Pellagra successfully treated with nicotinic acid. (A case report.). — *J. A. M. A.* 1937, 109, 25, 2054.
- SPIES, T.-D. GRASS & SASAKI. — Effect of yeast and nicotinic acid ou porphyrinuria. — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.* 1938, 38, 178.
- SPIES, BEAU & STONE. — The treatment of subclinical and clinic pellegra. Use of nicotinic acid, nicotinic acid amide, and sodium nicotinate with special references to the effect ou mental symptoms. — *J. A. M. A.* 1938, III, 584.
- SPIES, WALKER & WOODS. — La pellagre chez le nourrisson et l'enfant. — *J. A. M. A.* 1939, 113, 16, 1481.
- SPIES, GRAUT, STONE & MAC LESTER. — Recent observations on the treatment of six hundred pellagrins with special emphasis on the use nicotinic acid in prophylaxis. — *South. M. J.* 1938, 31, 1231, *J. A. M. A.* 1939, 112, 183.
- SPIES, COOPER CLARK & BLAUCKENHORN. — The use of

- nicotinic in the treatment of pellagra. — *J. A. M. A.* 1938, 110, 622.
- SPIES, COOPER & BLAUKENHORN. — Therapeutic administration of nicotinic in Human beings during health and disease. — *J. A. M. A.*, 110, 1938, 766.
- SPIES & ARING. — The effect of vitamin B1 on the peripheral neuritis of pellagra. — *J. A. M. A.* 1938, 110, 14, 1080.
- SPIES T.-D., WALKER A.-A. & WOODS A.-W. — Pellagra in infancy and childhood. — *J. A. M. A.* 1939, 113, 16, 1481.
- SPIES T.-D., HIGHTOWER D.-P. & HUBBARD L.-H. — Some recent advances in vitamin therapy. — *J. A. M. A.* 1940, 115, 4292.
- SPIES, BEAU & ASHE. — Recent advances in the treatment of pellagra and associated deficiencies. — *Annals of Int. Med.* 1939, 12, 1830.
- SPIES, SASAKI & GROSS. — A note on the relationships of porphyrinuria to Human pellagra. — *Southern Med. J.* 1938, 31, 4833.
- SPIES, COOPER CLARK & BLANKENHORN. — Nicotinic acid and pellagra. — *Editorial South. M. J.* 31, 331, 1938.
- SPIES, ARING, GERPERN & BEAU. — Les symptômes mentaux de la pellagre. Leur traitement par l'acide nicotinique. — *Ann. J. of Med. Sc.* 1938, 196, 461.
- STRETT H.-R. & COWGILL. — The cure of canine black tongue with nicotinic acid. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1937, 37, 547.
- SUBBARROW, DANN & MEILMAN. — The effect of B. amino-

- pyridine in experimental black tongue. — *I. Am. Chem. Soc.* 1938, 60, 1510. *Ber ges. Physiol.*, 1938, 109, 159.
- SYSDENTRICKER V.-P., SCHMIDT, FULTON, MEW & GESLIN. — Treatment of pellagra with nicotinic acid. — *Observations in fortyfire Cases South. M. J.* 1938, 31, 1155.
- SYSDENTRICKER, SCHMIDT, GEESLIN & WEAVER. — The liver in pellagra. — *Amer. J. of Med. Sc.*, 1939, 197, 755, *I. A. M. A.* 113, 1939, 971.
- SYSDENTRICKER, THOMAS J. — Some factors in the etiology of pellagra. — *South M. J.*, 1937, 30, 14.
- SYSDENTRICKER V.-P. — Nicotinic acid in prevention and treatment of pellagra. — *Georgia Med. Ass. Journal*, 1938, 27, 295, 336.
- TZANCK A., SIDI E. & TARDIEU G. — Lichen plan. Traitement par la vitamine PP. — *Soc. de Derm. et Syph.*, 1939, 46, 6, 862.
- VILLARET, JUSTIN-BESANÇON & INHOUA. — Les formes cliniques de l'avitaminose nicotinique (en dehors de la pellagre). — *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1940, p. 619; *Presse Médicale* 1940, 77-78, p. 800. — Le démembrement clinique et pathogénique de la pellagre. — *Soc. Méd. des Hôp. Paris* 1940. Séance 4 oct., p. 617 — *Presse Médicale* 1940, 77, 78, 800.
- VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, KLOTZ & SIKORAW. — Pellagre chez un alcoolique révélée par un essai d'héliothérapie d'une polynévrite. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris* 1939, 8, 367.
- VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, INHOUA & COURCHET. — Etu-

- de d'un cas d'avitaminose nicotinique. — *Soc. Méd. Hôp. de Paris* 1940, séance du 4 octobre, p. 615.
- VILTER S.-P., SPIES T.-D. & MATHEWS A.-P. — A method for the determination of nicotinic acid, nicotinamide and possible other pyridine like substances in human urni. — *J. Biol. Chem.*, 1938, 128, 85.
- VILTER R.-W., VILTER S.-P. & SPIES T.-D. — Relationship between nicotinic acid and & cohydrogluase (cozymase) in blood of pellagrins and normal persons. — *J. A. M. A.*, 1939, 112, 5, 420.
- VILTER S.-P., BEAU W.-H. & SPIES T.-D. — Further observations on effect of 2-6 dimethyl nicotinic acid and dinicotinic and on pellagrins in relapse and on normal persons. — *Southern Med. J.* 1938, 31, 1163; *J. A. M. A.* 1938, 111, 2244.
- VILTER S.-P., SPIES T.-D. & MATTHEWS A.-P. — L'absence de l'acide nicotinique dans l'urine des individus atteints de la pellagre et méthode pour son appréciation quantitative. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1938, 60, 631, 732; *Ann. Chim. Anal.* 1939, 21, 101.
- WEINBERG M.-H. — Sub clinical pellagre (psychotic type) treated success fully with nicotinic acid. — *Amer. J. of Psych.* 1939, 96, 701.
- WHEELER C.-A., SCHELL W.-A. — The black tougue (canine pellagre) preventive value of fifteen foodstuffs. — *Nat. Inst. Health Bull.* 1933, 162.
- WOOLEY D.-W., STROUG F.-M. & MADDEN. — Action curative des dérivés de la pyridine vis-à-vis du black tougue du chien. — *J. Bio. Chem.* 1938, 123, 131; *B. S. C. Doc.* 1938, 10, 620.

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

P A R I S
